

Pathologe 2016 · 37:521–525
DOI 10.1007/s00292-016-0237-x
Online publiziert: 13. Oktober 2016
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

Redaktion
H.A. Baba, Essen



S. F. Lax

Institut für Pathologie, LKH Graz Süd-West, Standort West, Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Graz, Graz, Österreich

Endometritis

Seltene Erkrankung mit klinischer Relevanz?

Hintergrund

Historisch gesehen war die Endometritis eine gefürchtete und häufig zum Tode führende Erkrankung junger Frauen. In den Industrieländern ist sie mittlerweile selten und verläuft meist mild und symptomarm. Die Endometritis kann verschiedene Ursachen aufweisen, wie Reste eines plazentaren Gewebes nach Schwangerschaft oder Abort, Eingriffe am Uterus, intrakavitäre Läsionen wie Polypen, eine Endometriumhyperplasie oder Tumoren, eine Spirale bzw. eine Zervixstenose. Endometritiden gehen meist mit Zwischen- oder verstärkten Regelblutungen einher. Das typische Alter ist die reproduktive Phase, wohingegen Endometritiden in der Postmenopause selten sind. Neben einer unspezifischen Entzündung gibt es verschiedene spezifische Entzündungsformen. Hinsichtlich des Verlaufs unterscheidet man zwischen einer akuten und einer chronischen Endometritis. Akute Endometritiden kommen typischerweise nach Schwangerschaft oder Abort vor, eine symptomarme chronische Endometritis kann durch eine Spirale verursacht sein. Spezifische Formen der Endometritis können durch verschiedene infektiöse Agenzien bedingt sein und stellen eine extreme Rarität dar [13].

Unspezifische Endometritis

Eine unspezifische Endometritis kann akut und chronisch verlaufen und das Endometrium in unterschiedlicher Ausprägung diffus oder herdförmig einnehmen. Meist findet sich im Endometriumstroma ein gemischtzelliges Entzündungsinfiltrat mit Lymphozyten,

Plasmazellen sowie neutrophilen und eosinophilen Granulozyten [13]. Neben dem Entzündungsinfiltrat zeigt sich eine Reihe charakteristischer histomorphologischer Veränderungen wie eine reaktive Veränderung des Stromas, eine gestörte Ausreifung der Drüsen, eine vorzeitige Abstoßung und Blutungen [8]. Das Entzündungsinfiltrat ist durch eine größere Anzahl von Lymphozyten mit Ausbildung von Lymphfollikeln charakterisiert, des Weiteren durch eine unterschiedliche Anzahl neutrophiler Granulozyten, die z. T. das Oberflächen- und das Drüsenepithel infiltrieren, sowie eine Ansammlung von Plasmazellen.

Plasmazellen

Die Plasmazellen sind ein wesentliches diagnostisches Kriterium für eine chronische Endometritis, da sie im Gegensatz zu den Lymphozyten im normalen Endometrium nicht vorkommen (Abb. 1). Sie sollten in der HE-Histologie klar erkennbar sein, bedürfen aber in manchen Fällen zu ihrer Erkennung einer Immunhistochemie mit Antikörpern gegen CD138 (Abb. 1). Dies trifft insbesondere für Fälle einer chronischen Endometritis mit spärlichem, diskretem plasmazellulärem Infiltrat zu, die auch mit Infertilität in Verbindung gebracht werden. CD138, auch als Syndecan 1 bezeichnet, ist ein Protein an der Oberfläche von Plasmazellen und Keratinozyten, das im Bereich der Stromazellen des Endometriums sowie in Lymphozyten fehlt [1]. Die immunhistochemische Untersuchung ist erforderlich, um die Plasmazellen eindeutig gegen prädezipitale Stromazellen in der späten Sekretionsphase abgrenzen zu können. Diese Plasmazellen sind polyklonal und

reagieren auch mit Antikörpern gegen CD79a, jedoch nicht mit Antikörpern gegen CD20 [5]. Die Anzahl der Plasmazellen scheint nicht mit der Schwere der Endometritis einherzugehen [4]. Zudem finden sich meist Lymphozyten, die im Endometrium aber nicht unbedingt auf eine chronische Entzündung hinweisen.

Ein eosinophil-granulozytäres Infiltrat kann wiederum infolge einer Kürettage auftreten [16]. Eine lymphoplasmazellulär betonte Endometritis (Abb. 1), z. T. auch mit neutrophil-granulozytärem Entzündungsinfiltrat, findet sich nicht selten bei Trägerinnen einer Levonorgestrel-haltigen Spirale (z. B. Mirena®) und kann auch mit Blutungen einhergehen, ist in der Regel aber symptomlos [17]. Auffallend ist dabei der Gestageneffekt des Endometriums, der meist dem atrophien, seltener dem sekretorischen Typ entspricht [13]. Das Endometriumstroma kann herdförmig fibrosiert sein (Abb. 1).

Chronische Form

Eine chronische Endometritis mit ausgeprägter entzündlicher Aktivität tritt typischerweise nur nach Abort bzw. Partus infolge des Verbleibens von Schwangerschaftsprodukten auf (Abb. 2). Im Zuge des Entzündungsprozesses kann es auch zur Ausbildung von Granulations- und Narbengewebe kommen. Häufig gehen diese Veränderungen auch mit Blutungsresiduen und Ansammlungen von Histiozyten manchmal unter dem Bild einer xanthogranulomatösen Entzündung einher [18]. Im Stroma finden sich reichlich Makrophagen, die immunhistochemisch mit Antikörpern gegen CD68 reagieren (Abb. 3), aber auch spindelige Zellen,

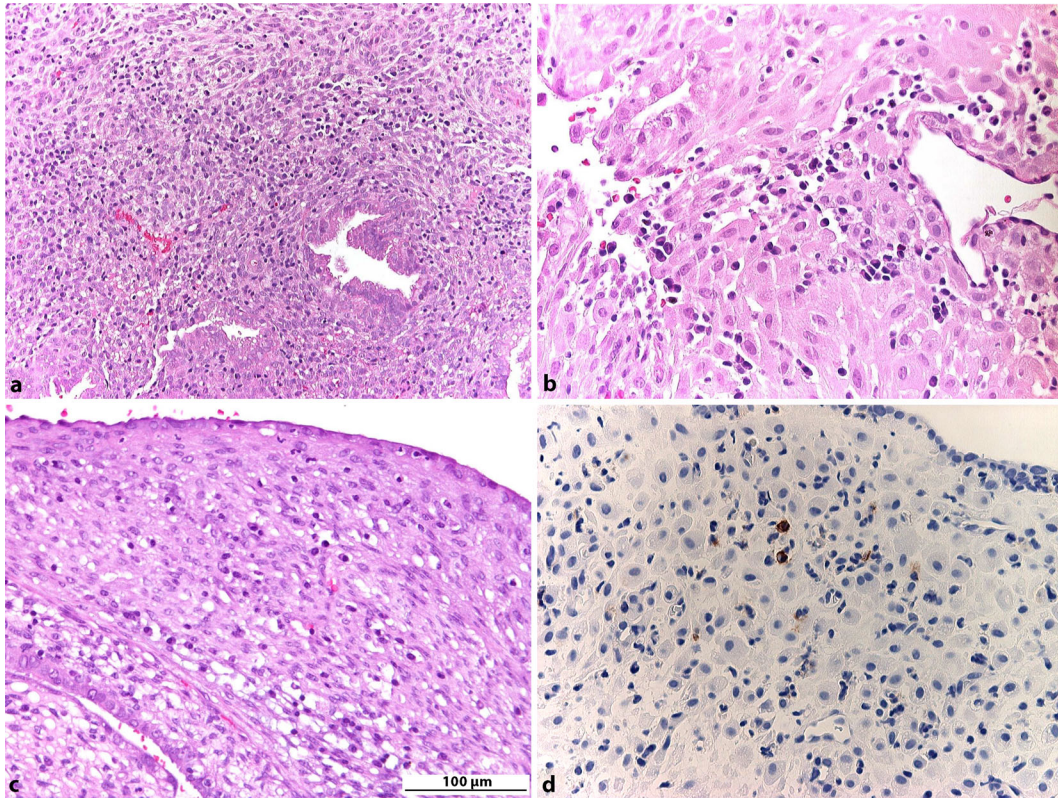


Abb. 1 ◀ Chronische Endometritis unter Langzeitapplikation einer Levenorgestrel-haltigen Spirale (Mirena®), charakterisiert durch ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat. Das funktionelle Bild des Endometriums kann einem Gestageneffekt vom sekretorischen (a) oder vom atrophischen Typ (b) entsprechen. Das Endometriumstroma kann fibrosiert sein, verbunden mit reaktiven Veränderungen des Drüsenepithels (c). Bei wenigen Plasmazellen eignet sich zu deren besserer Darstellung die Immunhistochemie mit Antikörpern gegen CD138 (d)

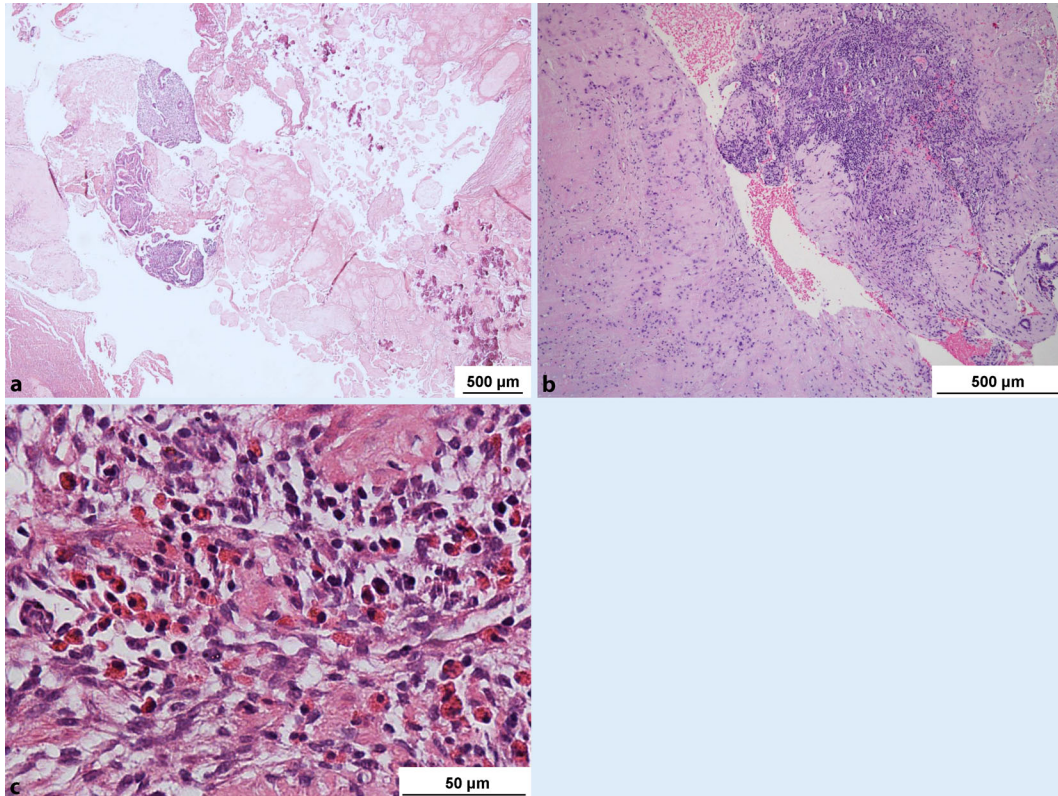


Abb. 2 ◀ Chronische Endometritis post partum mit regressiv veränderten Plazentazotten (a) bzw. Anteilen einer Implantationsstelle (b). Das Entzündungsinfiltrat kann je nach Entzündungsdauer auch durch eine ausgeprägte Eosinophilie charakterisiert sein (c)

die Fibroblasten ähneln und in einem wirbeligen Muster angeordnet sein können. Daneben kann das Stroma auch ödematöse Veränderungen aufweisen. Die Drüsen zeigen oft Zeichen der Proliferation mit Mitosen, während in der Sekretionsphase die sekretorischen Veränderungen dieser Drüsen stark reduziert sein können. Sekretorische Veränderungen finden sich oft in englumigen, nicht gewundenen Drüsen als Ausdruck einer sogenannten unterwertigen Sekretion. Das Drüsenepithel kann auch metaplastische Veränderungen aufweisen, wie plattenepitheliale und eosinophile Metaplasie, insbesondere im Verlauf einer länger dauernden Entzündung. Daneben finden sich infolge einer Endometritis Veränderungen einer Abstoßung mit Zeichen der Regeneration. Bei ausgeprägten Zeichen einer Organisation und Vernarbung können die Drüsen stark rarefiziert sein. Eine xanthogranulomatöse Endometritis kann aber auch infolge einer Kürettage auftreten [11].

Differenzialdiagnostik

Für die Differenzialdiagnostik ist die Abgrenzung zu einem physiologischen Infiltrat wesentlich. Das Endometrium kann ohne krankhafte Veränderungen Lymphozyten enthalten [9]. In der späten Sekretionsphase sind natürliche Killer(NK)-Zellen typisch, die früher als sogenannte Körnchenzellen bezeichnet wurden [12]. Die Unterscheidung solcher histologischer Befunde von einer Endometritis kann mitunter sehr schwierig sein. Ein physiologisches rundzelliges Infiltrat enthält keine Plasmazellen und ist eher basalisnahe lokalisiert. Neutrophile Granulozyten können ebenfalls ohne infektassoziierte Entzündung im Endometrium vorkommen, insbesondere im Zuge einer Abstoßung sowie bei ischämischen Veränderungen, beispielsweise in Polypen. Im Verlauf einer aktiven Endometritis infiltrieren neutrophile Granulozyten oft das Epithel. Endometriumdrüsen können bei einer Endometritis reaktive Veränderungen aufweisen, die an eine intraepitheliale Neoplasie oder ein Karzinom erinnern. Andererseits können eine atypische Hyperplasie bzw. ein Karzinom neutrophile

Pathologe 2016 · 37:521–525 DOI 10.1007/s00292-016-0237-x
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

S. F. Lax

Endometritis. Seltene Erkrankung mit klinischer Relevanz?

Zusammenfassung

Die Endometritis ist heute in den Industrieländern selten und verläuft meist subklinisch oder milde. Daher gibt es möglicherweise mehr Endometritisfälle als diagnostiziert, jedoch ohne klinische Relevanz. Im fertilen Lebensabschnitt kann sie die Ursache vaginaler Blutungen oder einer Infertilität darstellen. Häufige Ursachen für eine unspezifische Endometritis sind Reste placentaren Gewebes nach Abort oder Partus, Eingriffe am Uterus, intrakavitäre Läsionen wie Polypen, eine Endometriumhyperplasie oder Tumoren, eine Spirale bzw. eine Zervixstenose. Für die Diagnose einer chronischen Endometritis ist der histologische Nachweis von Plasmazellen im Endometriumstroma erforderlich. Diese können immunhistochemisch mithilfe von Antikörpern gegen CD138 dargestellt werden, was insbesondere bei diskretem Entzündungsbild mit wenigen Plasmazellen im Falle einer Infertilität durchgeführt werden sollte. Bei Verwendung einer gestagenhaltigen

Spirale findet sich häufig ein symptomloses lymphoplasmazelluläres Infiltrat. Nach Kürettage oder Endometriumbiopsie können Endometritiden mit eosinophilen Granulozyten, einer xanthogranulomatösen Reaktion, aber auch mit Fremdkörpergranulomen auftreten. Spezifische Endometritiden wie bei Tuberkulose, Sarkoidose, Herpes und Mykoplasmen sind Raritäten. Eine Zytomegalieendometritis kann bei Immunsuppression vorkommen, eine Chlamydienendometritis zeigt ein ausgeprägtes lymphoplasmazelluläres Infiltrat. Differenzialdiagnostisch müssen gegenüber einer chronischen Endometritis die sehr seltenen malignen Lymphome ausgeschlossen werden, die durch ein relativ monotones Zellbild gekennzeichnet sind.

Schlüsselwörter

CD138 · Fremdkörpergranulome · Zytomegalieendometritis · Chlamydienendometritis · Differenzialdiagnostik

Endometritis. Rare disease with clinical importance?

Abstract

Endometritis is nowadays rare in developed countries and typically shows a subclinical or mild course; therefore, there are probably more cases of endometritis than diagnosed but they lack clinical relevance. In the fertile period of life it can be the reason for vaginal bleeding and infertility. The most common causes for non-specific endometritis are residual placental tissue after abortion or childbirth, intrauterine interventions, lesions within the uterine cavity, such as endometrial polyps, endometrial hyperplasia and neoplasms, intrauterine devices (IUD) and cervical stenosis. The histological detection of plasma cells in the endometrial stroma is required for the diagnosis of chronic endometritis. These can be detected immunohistochemically using anti-CD138 antibodies, which should be carried out particularly in cases of infertility with only slight inflammatory symptoms and few plasma cells. The use of an IUD containing progestin is frequently associated

with an asymptomatic lymphoplasmacytic infiltration. After curettage or endometrial biopsy, an eosinophilic xanthogranulomatous or granulomatous endometritis and also a foreign body granuloma reaction can occur. Specific forms of endometritis, such as caused by tuberculosis, sarcoidosis, mycoplasma and herpes are very rare. Cytomegalovirus endometritis is associated with immunosuppression. Endometritis caused by infections with *Chlamydia trachomatis* is characterized by an extensive lymphoplasmacytic infiltration. The differential diagnoses of chronic endometritis include the very rare malignant lymphoma, which is usually characterized by a relatively monotonous cell infiltration.

Keywords

CD138 · Foreign body granuloma · Cytomegalovirus · Chlamydia · Differential diagnostics

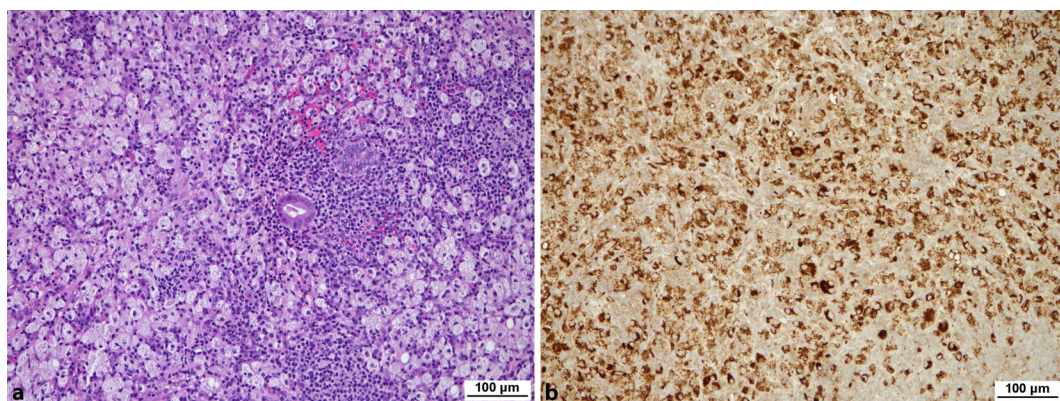


Abb. 3 ◀ Xanthogranulomatöse chronische Endometritis (a) mit reichlich CD68-positiven Makrophagen (b). Die Endometriumdrüsen sind deutlich vermindert

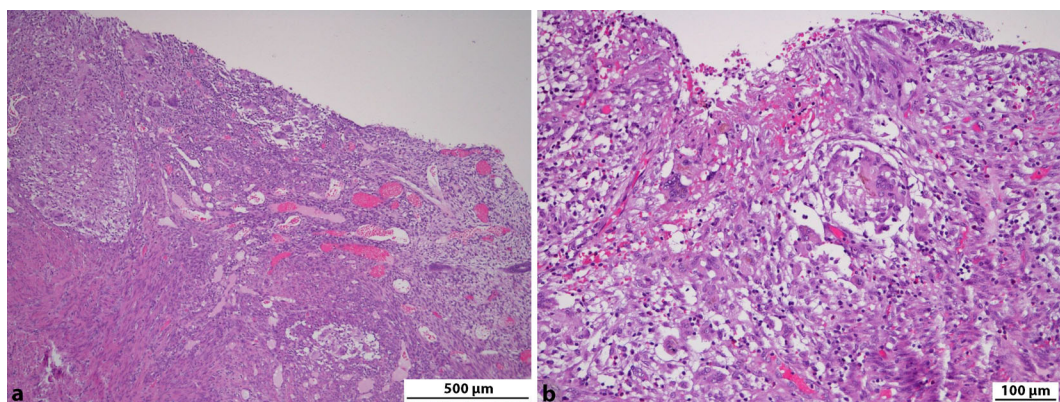


Abb. 4a,b ◀ Endometritis mit Vernarbung und Fremdkörperreaktion nach Kürettage

Granulozyten enthalten. Eine chronische Endometritis mit einem dichten lymphozytären Infiltrat muss auch von einem Non-Hodgkin-Lymphom unterschieden werden [7]. Im Gegensatz zur chronischen Endometritis mit ihrem bunten entzündlichen Bild ist ein Lymphominfiltrat meist monoton [20]. Non-Hodgkin-Lymphome sind im Endometrium sehr selten und meist vom Typ des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, das durch eine rasenartige Ansammlung atypischer blastärer Zellen charakterisiert ist.

Chronische Endometritis als Ursache für Infertilität

Eine ohne bzw. mit geringer klinischer Symptomatik verlaufende chronische Endometritis scheint häufiger vorzukommen als allgemein angenommen. Nach Schätzungen findet sie sich bei 3–10 % der Frauen, die wegen einer abnormen Uterusblutung biopsiert bzw. kürettiert werden. Meist finden sich nur diskrete histomorphologische Veränderungen, die durch ein geringes lymphoplasmazelluläres Infiltrat charakterisiert

sind, wobei die immunhistochemische Darstellung der Plasmazellen mithilfe von CD138 hilfreich ist [10]. Eine chronische Endometritis findet sich bei etwa 30 % der Patientinnen mit wiederholten Implantationsproblemen des Embryos nach In-vitro-Fertilisation, ebenso bei etwa 30 % der Patientinnen mit unerklärbarer Infertilität und 12 % der Patientinnen mit unerklärbarem wiederholtem Abort. In einer retrospektiven Untersuchung an Archivmaterial wurde eine chronische Endometritis in 11 % der Endometriumproben mit benignen Veränderungen des Endometriums gefunden. Allerdings fehlten bei dieser Untersuchung Nachweise möglicher infektiöser Ursachen [10]. In einer Untersuchung an Frauen mit 2 oder mehr Aborten fanden sich plasmazelluläre Infiltrate in 56 % der Fälle unter Einsatz der CD138-Immunhistochemie, wobei die Detektionsrate mithilfe der HE-Histologie mit 13 % deutlich niedriger war. Die Rate erfolgreicher Geburten war signifikant höher bei Frauen ohne chronische Endometritis im Vergleich zu unbehandelter chronischer Endome-

tritis (85 vs. 68 % [14]). Bei Nachweis einer chronischen Endometritis im Zuge einer Infertilität wird daher meist eine antibiotische Therapie durchgeführt. In einer weiteren Untersuchung, in der die Häufigkeit der chronischen Endometritis bei Frauen mit anamnestisch rezidivierenden Frühaborten oder intrauterinem Fruchttod untersucht wurde, fand sich eine chronische Endometritis in 9 % der Fälle. Diese konnte zu 100 % erfolgreich mit Antibiotika behandelt werden [15].

Spezifische Endometritiden

Spezifische Endometritiden sind in Europa sehr selten. Ein Teil hat eine infektiöse Ursache, wobei die histomorphologischen Veränderungen Hinweise auf das infektiöse Agens geben können. Ein Erregernachweis aus dem durch Biopsie oder Kürettage gewonnenen Gewebe ist aber auch mit Sonderfärbungen und insbesondere durch molekulare Untersuchungen möglich [13].

Granulomatöse Veränderungen finden sich bei der Tuberkulose, die mittlerweile in den Industrieländern extrem

selten ist [2]. Typischerweise entsteht sie durch Fortleitung einer tuberkulösen Salpingitis. Das Auffinden gut strukturierter Granulome kann sich aber diagnostisch schwierig gestalten, da die Granulome im Zuge der Menstruation abgestoßen werden und sich im Verlauf des Zyklus erst wieder neu entfalten müssen. Deshalb ist es notwendig, die Biopsie erst in der späten Sekretionsphase zu entnehmen [13]. Auch eine Mitbeteiligung des Endometriums im Rahmen einer Sarkoidose kommt sehr selten vor. Daneben kann auch eine Zytomegalievirusinfektion mit Granulomen einhergehen. Differenzialdiagnostisch von Bedeutung sind Granulome vom Fremdkörpertyp, die als Folge einer Kürettage sowie einer hysteroskopischen Endometriumablation auftreten können (▣ Abb. 4).

Eine Infektion mit *Actinomyces israelii* ist ebenfalls selten und findet sich in Assoziation mit Spiralen [13]. Die Entzündung ist betont lymphoplasmazellulär. Auch bei Infektion mit *Chlamydia trachomatis* kommt es zur einer ausgeprägten lymphoplasmazellulären Entzündung mit Ausbildung von Lymphfollikeln [19]. Virusinfektionen wie Herpes simplex, Zytomegalie aber auch Mykoplasmen können ebenfalls Ursache für eine chronische lymphoplasmazellulär betonte Entzündung sein und teilweise mit spindelezelliger Stromareaktion einhergehen. Eine Zytomegalievirusinfektion findet sich häufig bei immunsupprimierten Patientinnen, z. B. nach Transplantation, aber auch im Zuge einer erworbenen Immundefizienz durch HIV [3]. Bei der Herpes-simplex-Virus-Infektion kommt es zu einer milchglasartigen Erscheinung der befallenen Zellkerne, die ihrerseits Viruseinschlüsse enthalten [6]. Diese müssen gegenüber einer Arias-Stella-Reaktion abgegrenzt werden. Auch bei Mykoplasmainfektionen kann es zu einer granulomatösen Reaktion im Endometrium kommen, häufiger ist aber ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat.

Fazit für die Praxis

- Eine exakte Diagnose der Endometritis ist von praktischer Bedeutung,

da die Endometritis die Ursache für eine abnorme Blutung oder eine ungeklärte Infertilität darstellen kann.

- Die meisten Endometritiden sind unspezifischer Natur. Eine Erregersuche kann mithilfe molekularer Untersuchungen durchgeführt werden, ist aber in der Regel nicht erforderlich.
- Falls eine Ursache der Endometritis erkennbar ist (z. T. Reste von Plazentagewebe oder Polypen etc.), sollte diese im Befund angeführt werden, da zum einen bisweilen eine kausale Behandlung möglich ist, und da zum anderen bei nicht infektiöser Ursache auf eine Antibiose verzichtet werden kann.
- Das Ausmaß der entzündlichen Aktivität bzw. des chronischen Entzündungsinfiltrates sollte angeführt werden.

Korrespondenzadresse

Prim. Univ.-Prof. Dr. S. F. Lax

Institut für Pathologie, LKH Graz Süd-West, Standort West, Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Graz
Göstingerstrasse 22, 8020 Graz, Österreich
sigurd.lax@kages.at

Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Prof. Dr. S.F. Lax gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S (2004) Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. Arch Pathol Lab Med 128:1000–1003

2. Bazaz-Malik G, Maheshwari B, Lal N (1983) Tuberculous endometritis: A clinicopathological study of 1000 cases. Br J Obstet Gynaecol 90:84–86
3. Brodman M, Deligdisch L (1986) Cytomegalovirus endometritis in a patient with AIDS. Mt Sinai J Med 53:673–675
4. Cadena D, Cavanzo FJ, Leone CL et al (1973) Chronic endometritis. A comparative clinicopathologic study. Obstet Gynecol 41:733–738
5. Crum CP, Egawa K, Fenoglio CM et al (1983) Chronic endometritis: The role of immunohistochemistry in the detection of plasma cells. Am J Obstet Gynecol 147:812–815
6. Duncan DA, Varner RE, Mazur MT (1989) Uterine herpes virus infection with multifocal necrotizing endometritis. Hum Pathol 20:1021–1024
7. Ferry JA, Young RH (1991) Malignant lymphoma, pseudolymphoma, and hematopoietic disorders of the female genital tract. Pathol Annu 26(1):227–263
8. Greenwood SM, Moran JJ (1981) Chronic endometritis: Morphologic and clinical observations. Obstet Gynecol 58:176–184
9. Kamat BR, Isaacson PG (1987) The immunocytochemical distribution of leukocytic subpopulations in human endometrium. Am J Pathol 127:66–73
10. Kitaya K, Yasuo T (2011) Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. Am J Reprod Immunol 66:410–415
11. Lopez JI, Nevado M (1989) Exuberant xanthogranulomatous-like reaction following endometrial curettage. Histopathology 15(3):315–315
12. Marshall RJ, Jones DB (1988) An immunohistochemical study of lymphoid tissue in human endometrium. Int J Gynecol Pathol 7:225–235
13. Mazur MT, Kurman RJ (2005) Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: A practical approach. Springer, Heidelberg, Berlin, New York
14. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD (2014) Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. Fertil Steril 101:1026–1030
15. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK et al (2015) Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 104:927–931
16. Miko TL, Lampe LG, Thomazy VA et al (1988) Eosinophilic endomyometritis associated with diagnostic curettage. Int J Gynecol Pathol 7:162–172
17. Rhoton-Vlasak A, Chegini N, Hardt N et al (2005) Histological characteristics and altered expression of interleukins (IL) IL-13 and IL-15 in endometria of levonorgestrel users with different uterine bleeding patterns. Fertil Steril 83:659–665
18. Russack V, Lammers RJ (1990) Xanthogranulomatous endometritis. Report of six cases and a proposed mechanism of development. Arch Pathol Lab Med 114:929–932
19. Winkler B, Reumann W, Mitao M et al (1984) Chlamydial endometritis. A histological and immunohistochemical analysis. Am J Surg Pathol 8:771–778
20. Young RH, Harris NL, Scully RE (1985) Lymphoma-like lesions of the lower female genital tract: A report of 16 cases. Int J Gynecol Pathol 4:289–299